

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1925-1926. — N° 56

HUILE DE FOIE DE MORUE ET TUBERCULOSE

(Quelques recherches relatives à l'action de l'huile de foie de morue
sur le bacille tuberculeux)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 23 Décembre 1925

PAR

François-Charles-Joseph BLANC

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE,
PRÉPARATEUR DE COURS ET CONFÉRENCES DE PATHOLOGIE EXOTIQUE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE,
EXTERNE DES HÔPITAUX

Né à OLLIOULES (Var), le 22 avril 1899.

Examineurs de la Thèse	{	MM. LE DANTEC, professeur.....	<i>Président.</i>
		MOUSSOUS, professeur.....	{ <i>Juges.</i>
		CABANNES, agrégé	
		DUPÉRIÉ, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS

Y. CADORET

17, RUE POQUELIN-MOLIERE, 17

1925

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1925-1926. — N° 56

HUILE DE FOIE DE MORUE ET TUBERCULOSE

(Quelques recherches relatives à l'action de l'huile de foie de morue
sur le bacille tuberculeux)



THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 23 Décembre 1925

PAR

François-Charles-Joseph BLANC

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE,
PRÉPARATEUR DE COURS ET CONFÉRENCES DE PATHOLOGIE EXOTIQUE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE,
EXTERNE DES HÔPITAUX

Né à OLLIOULES (Var), le 22 avril 1899.

Examineurs de la Thèse	{	MM. LE DANTEC, professeur.....	<i>Président.</i>
		MOUSSOUS, professeur.....	{ <i>Juges.</i>
		CABANNES, agrégé	
		DUPÉRIÉ, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS

Y. CADORET

17, RUE POQUELIN-MOLIERE, 17

1925

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LANELONGUE, BADAL, PITRES, ARNOZAN, POUSSON, MOURE.

PROFESSEURS

MM.		MM.	
Clinique médicale	VERGER.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	CASSAET.	Médecine expérimentale	FERRÉ.
Clinique chirurgicale	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique	LAGRANGE.
id.	BÉGOUIN.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales	CRUCHET.	Clinique gynécologique	GUYOT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clinique médicale des maladies des enfants	MOUSSOUS.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	SABRAZES.	Chimie biologique et médicale	DENIGES.
Anatomie	PICQUÉ.	Physique médicale et pharmaceutique	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clinique des malad. exotiques	LE DANTEC.
Physiologie	PACHON.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	W. DUBREUILH.
Hygiène	AUCHÉ.	Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des maladies nerveuses et mentales	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	N.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	BARTHE.
Botanique et matière médicale	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	SELLIER.
Pharmacie	DUPOUY.		

MM. PRINCETEAU (Anatomie). — LABAT (Pharmacie). — CARLES (Thérapeutique et pharmacologie).
PETGES (Vénérologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie et embryologie.	VILLEMIN.	Médecine générale.	MICHELEAU.
Histologie	LACOSTE.	id.	BONNIN.
Physiologie.	DELAUNAY.	Maladies mentales	PERRENS.
Anatomie pathologique	MURATET.	Chirurgie générale.	PAPIN.
Parasitologie et sciences naturelles.	R. SIGALAS.	id.	JEANNENEY
id.	N.	id.	N.
Physique biologique et médicale.	N.	id.	N.
Chimie biologique et médicale.	N.	Obstétrique.	PERY.
Médecine générale.	MAURIAC.	id.	FAUGÈRE.
id.	LEURET.	Ophtalmologie.	TEULIÈRES.
id.	DUPERIÉ.	Oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
id.	CREYX.	Pharmacie	GOLSE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Clinique dentaire	GAVAILLÉ.	Puériculture	ANDÉRODIAS.
Médecine opératoire	PAPIN.	Démonstrations et préparations pharmaceutiques	LABAT.
Accouchements	PERY.	Chimie pharmaceutique	GOLSE.
Ophtalmologie	CABANNES.	Chimie minérale	GOLSE.
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes MM. N.			
Pathologie externe (4 ^e année) et petite chirurgie		CHARRIER.	
Pathologie externe (3 ^e année) et petite chirurgie		LOUBAT.	
Cours complémentaire aune. — Prothèse et rééducation professionnelle		GOURDON.	

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A MA CHÈRE JEANNE

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A qui je dois tout.

A MA SŒUR

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ C. CABANNES

*Chargé du cours complémentaire d'ophtalmologie,
Oculiste des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LE DANTEC

*Professeur de médecine coloniale et de clinique des maladies exotiques,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AVANT-PROPOS

Au début de cette thèse qu'il a inspirée, et dont nous avons rêvé une meilleure ordonnance, nous prions notre maître, M. le professeur Le Dantec, de vouloir bien croire à notre respectueuse et profonde gratitude. Externe dans son service, nous avons goûté le charme de son enseignement clinique fait de savoir profond, d'observation fine et de méthode.

Il nous a fait le très grand honneur de nous appeler près de lui comme préparateur; là, dans l'intimité du laboratoire, nous avons pu mieux que d'autres apprécier la valeur de ses préceptes, la sagesse de ses conseils et l'exemple d'une vie laborieuse.

Il a, plus qu'aucun des autres maîtres dont nous suivîmes l'enseignement, contribué à notre préparation médicale. Pussions-nous être un élève point trop indigne.

M. le professeur agrégé Cabannes, dont nous avons été l'externe pendant une année, fut pour nous le meilleur, le plus affable et le plus charmant des maîtres — et pourtant nous n'entendons pas le grec! Notre passage dans son service demeurera — pour bien des causes — un de nos meilleurs souvenirs.

HUILE DE FOIE DE MORUE ET TUBERCULOSE

Quelques recherches relatives à l'action de l'huile
de foie de morue sur le bacille tuberculeux

INTRODUCTION

Le traitement de la tuberculose par l'huile de foie de morue jouit d'une vogue déjà ancienne — soixante années.

Un peu délaissée, après avoir été beaucoup employée; les travaux de Sir Leonard Rogers, sur la lèpre, ont remis l'huile de foie de morue et les corps extraits de ce médicament complexe dans le chapitre des actualités. Les morrhuates de soude qui ont montré quelque efficacité dans le traitement de la tuberculose, semblent venir confirmer les idées de Jaccoud, qui voyait dans l'huile de foie de morue une médication presque spécifique de la tuberculose.

Nous avons étudié sommairement la fabrication, la provenance de l'huile et très succinctement sa chimie. Dans un autre chapitre nous avons essayé de montrer comment l'huile de foie de morue fut introduite dans la thérapeutique de la tuberculose. Nous consacrons un chapitre aux recherches actuelles sur les morrhuates. Enfin, nous relatons trois recherches simples que nous avons faites, relatives à l'action de l'huile de foie de morue sur le bacille de Koch.

HUILE DE FOIE DE MORUE

PROVENANCE. — FABRICATION. — CHIMIE SUCCINTE

L'huile de foie de morue s'extraît des foies de divers poissons de la famille des Gadidés. Il n'y a pas une morue, il y a des morues, *gadus morrhua* ou morue franche, *gadus virens*, ou morue charbonnière, *haddock* ou *eglefin*, morue de petite taille.

Toutes ces morues vivent dans l'Atlantique nord, ne descendant point au-dessous du 43° degré de latitude. Ce sont des animaux voraces, se nourrissant de poissons de petite taille, vivant par bancs immenses; leurs pérégrinations et leurs mœurs sont peu connues.

La pêche des morues se pratique dans les eaux territoriales d'Islande, du Labrador, du Maine, de la Nouvelle-Ecosse, du Massachussetts, jusqu'au Golfe du cap Cod situé un peu au-dessous de New-York (Terre-Neuve), sur les côtes de Norvège.

Les poissons n'apparaissent qu'à certaines époques de l'année, pour la ponte, dans des eaux peu profondes, de température de 3 à 6 degrés.

La préparation des huiles de foie de morue médicinales s'est surtout développée en Norvège; les lieux de pêche peu éloignés de la côte permettant l'utilisation rapide des foies.

La France qui arme d'importantes flottes de pêche ne produit que peu d'huile, la pêche en haute mer ayant surtout en vue la préparation du poisson salé.

Les grands centres de fabrication d'huile sont les îles Lofoten

en Norvège. La saison de pêche qui dure de janvier à avril est l'époque d'activité de l'industrie des huiles.

La vieille méthode de l'autolysat des foies mis en tonneaux est encore utilisée dans quelques villages, mais le procédé normal est celui du chauffage à la vapeur. C'est le procédé dit « Lofoten ».

Les foies triés, débarrassés de leur vésicule, lavés à l'eau, sont mis à cuire dans des chaudières à double fond chauffées à la vapeur. L'huile se retire par prélèvements successifs, les premiers prélèvements donnant les huiles les moins colorées et les moins odorantes. Le résidu, chaud et pressé, donne des huiles à odeur repoussante, brunes, impropres à l'usage médical.

Une morue de 10 kilos, à foie pesant 400 grammes, donne en moyenne 150 grammes d'huile.

Les huiles fabriquées aux Lofoten sont des huiles de foie de morues franches et adultes exclusivement.

De mai à août, la Norvège a, au nord des Lofoten, dans le département du Finmark, une deuxième saison de pêche. Les morues prises sont de très diverses espèces, non adultes; les huiles ainsi retirées sont fort mélangées.

Ces huiles sont fabriquées par le procédé dit du « Finmark » analogue au précédent. Un courant de vapeur sous pression arrive dans une marmite à fond conique dirigé en bas; la cuisson jugée terminée, le contenu laissé au repos se divise en trois couches : de haut en bas, l'huile, un mélange aqueux, un résidu solide.

Ce résidu, par pression ou fermentation, donne une huile à usage industriel.

L'huile obtenue par le procédé du Finmark est de bonne qualité; cette région donne néanmoins beaucoup plus d'huile industrielle que d'huile médicinale.

Les huiles médicinales sont raffinées : le raffinage consiste à séparer par refroidissement les parties solides et à filtrer à basse température. On obtient ainsi une huile incongelable et d'autre part de la stéarine de morue.

Quelques auteurs, F. Bezançon, Etchegoin, Jacquelin, préconisent une préparation de l'huile à des températures plus basses, 60 degrés et même 50 degrés, le bain-marie et la vapeur d'eau étant susceptibles d'altérer certains produits, les lipoïdes entre autres, qui sont détruits à 56 degrés. Les foies sont recueillis frais et l'huile exsudée filtrée sur bougie; c'est le procédé opothérapique.

Les pêcheurs français de Terre-Neuve fabriquent pour leur usage, par le procédé de l'autolyse, aidée parfois de l'addition d'eau chaude, de petites quantités d'huile. Nous avons eu en mains plusieurs échantillons de cette provenance, l'huile a un bel aspect, une couleur variant du jaune à l'ambre clair, une odeur et une saveur fort acceptables.

La chimie de l'huile de foie de morue est infiniment complexe. Son analyse difficile ne tente pas trop les chercheurs et nous sommes assez ignorants quant à sa composition exacte. Les études des divers chimistes donnant d'ailleurs des résultats contradictoires.

L'huile de foie de morue contiendrait à l'état de glycérides des acides gras fortement non saturés, de petites quantités de glycérides d'acides gras saturés inférieurs. Des acides et pigments biliaires qui ne passeraient peut-être pas dans les huiles bien préparées.

Tout un insaponifiable : de la cholestérine, des bases volatiles et fixes, des composés organiques bromés et iodés et des quantités de substances inconnues, alcaloïdes, lipochromes, etc., etc.

Les auteurs modernes s'accordent tous à reconnaître l'huile de foie de morue comme un corps riche en vitamine A, le plus riche de tous (Poulsson).

Chaque substance a été à tour de rôle considérée comme le principe actif de l'huile. Tout nouveau corps isolé se voit attribuer momentanément cette qualité. Le principe actif a été jusqu'à présent insaisissable.

La pharmacologie française donne comme caractéristiques : huile extraite du foie frais de la morue (*Gadus morrhua* Lin), par chauffage modéré à la vapeur.

Couleur jaune pâle, saveur et odeur spéciales, non rances, densité a + 15 degrés variant de 0,923 à 0,931. Ne fige pas à 0 degré, ne rougit que faiblement le papier de tournesol humecté avec de l'alcool.

Réaction d'identité suivante : une goutte d'huile de foie de morue dissoute dans vingt gouttes de sulfure de carbone donne par addition d'une goutte d'acide sulfurique une teinte rouge violacée passant ensuite au brun. Cette réaction ne paraît pas spécifique.

Une goutte d'huile de foie de morue *thérapeutiquement active*, donne toujours par addition, sur lame de verre, d'une goutte d'acide sulfurique concentré, une belle teinte pourpre.

II

HISTOIRE THERAPEUTIQUE DE L'HUILE DE FOIE DE MORUE SON EMPLOI DANS LA TUBERCULOSE

De temps immémorial, les habitants des régions glacées avoisinant les pôles ont employé comme aliments les huiles de poissons et de cétacés.

Sur le littoral des pays du Nord (Finlande, Norvège, Ecosse, Hollande, Allemagne, etc...), l'empirisme populaire avait de longue date reconnu quelque efficacité à l'emploi des huiles de gades dans le traitement de diverses maladies : douleurs névralgiques et rhumatismales, affections du système osseux et rachitisme en particulier.

En 1790, deux médecins anglais, Percival et Darbey, emploient l'huile de foie de morue dans le traitement du rachitisme chronique. Vers 1830, quelques médecins allemands et hollandais, observant les bons effets de l'huile, remède populaire du rachitisme, commencent à l'ordonner systématiquement dans cette maladie. Le monde médical de l'époque n'eut pas connaissance de ces travaux et ces recherches passèrent inaperçues.

En France, Bretonneau, qui ignorait tout des travaux scientifiques entrepris en Allemagne sur l'huile de foie de morue, fut conduit de la manière suivante à essayer ce remède dans le rachitisme.

« Un négociant hollandais était venu s'établir à Tours, et avait pris M. Bretonneau pour médecin. Un de ses enfants devint rachitique au plus haut degré, et lorsque le savant praticien qui dirigeait la santé de l'enfant eut vainement essayé

les moyens ordinairement conseillés dans le traitement du rachitis, le père lui dit que l'aîné de ses enfants atteint de la même maladie avait été guéri en Hollande par un remède populaire, l'huile de poisson. M. Bretonneau essaya les mêmes moyens sur son jeune malade et le succès fut si incroyablement rapide qu'il en fut frappé. » (Trousseau et Pidoux, *Traité de thérapeutique médicale*, 1847, p. 281).

Cette guérison détermina Bretonneau à donner de l'huile de foie de morue aux rachitiques. Le succès de cette médication la fit employer par Trousseau, et devant d'heureux résultats la plupart des praticiens l'adoptèrent. Rachitisme et scrofule étaient alors souvent confondus, si bien que l'huile s'adressa — par erreur — aux manifestations tuberculeuses qui s'en trouvèrent améliorées.

La thérapeutique par l'huile fut étendue à une manifestation beaucoup plus grave de la tuberculose : la phtisie. Pereira, de Bordeaux, fut le premier et le plus ardent promoteur de l'emploi de l'huile dans la phtisie. Il lut à l'Académie des Sciences, le 5 juin 1838, un mémoire sur la curabilité de la phtisie pulmonaire, dans lequel il établit que sur 363 cas de phtisie bien confirmée, il sauva de la mort 243 malades. Comme dit Trousseau : « Il rapportait un trop grand nombre de guérisons pour qu'on ne dut pas se tenir en garde contre l'enthousiasme de l'auteur. »

Un engouement momentané, suivi comme toujours d'une phase de découragement, salua la nouvelle thérapeutique. Dans la suite, quelques auteurs, Taufflieb, Barr, Duclos, précisant les indications exactes et établissant une posologie, cherchent à rendre cette médication rationnelle.

L'huile de foie de morue est assez vite devenue un médicament d'usage courant dans la tuberculose pulmonaire. Il faudrait résumer l'histoire de la thérapeutique depuis soixante ans. Jaccoud, Grancher, Daremberg sont bien près de la considérer comme un médicament spécifique de la tuberculose pulmonaire. Pour Jaccoud, c'est le meilleur des médicaments contre la phtisie, la dose utile chez l'adulte est de 50 grammes

par jour, elle sera portée si possible à 80, 100, 150 grammes et parfois davantage. Pour Fonssagrives les doses n'ont de limite que celle indiquée par la tolérance de l'estomac.

Les auteurs modernes ne reconnaissent plus à l'huile ce rôle bienfaisant particulier et presque spécifique. Les uns, traitant de l'huile dans le chapitre de la diététique, la considèrent surtout comme un aliment gras, utile en raison de son assimilation facile, quand elle est bien tolérée; les autres la font entrer dans la nomenclature des médicaments, pensant que son action est due aux alcaloïdes, lécithines et autres composés phosphorés qu'elle contient. « Les tuberculeux ont un déficit de cholestérine, les lécithines jouent un rôle à peine soupçonné dans les phénomènes d'immunité ». (Justin Roux, *Traité de pathologie médicale* de Sergent-Ribadeau-Dumas.)

Malgré ces divergences, la plupart sont d'accord pour ne reconnaître d'efficacité qu'à l'emploi de fortes doses comme Jaecoud le préconisa.

La fièvre ne paraît pas être une contre-indication formelle à son emploi. La difficulté de la digérer, le dégoût insurmontable que donne sa saveur pénible, malgré les artifices nombreux pour la masquer, sont peut-être les seules contre-indications...

« L'huile de foie de morue comme agent d'épargne a une valeur telle que nous n'hésitons pas à la placer au rang des médicaments; son action doit être due surtout aux lipoides phosphorés qu'elle contient, elle fait engraisser les malades, relève leur force et leur état général; son seul inconvénient est son goût. Nous dirons que l'huile de foie de morue est indiquée chez tous ceux qui la digèrent. Les doses varient de deux cuillerées à soupe à 150 cc. suivant la tolérance gastrique. » (Castaigne et Paillard.)

« Les beaux effets de ce « médicament aliment » ne deviennent manifestes que si les doses relativement fortes sont bien tolérées, au minimum 50 grammes par jour, si possible 150 et davantage. On obtient avec elle un relèvement manifeste et rapide de la nutrition et des forces. » (Kuss.)

Robin lui reconnaît une action des plus remarquables. Il

s'en tient, quant à la posologie, aux règles de Jaccoud : 8 cuillerées à soupe par jour. « On observe chez la plupart des malades, quel que soit l'état de leur lésion, une amélioration remarquable des lésions locales et des symptômes généraux plus réelle et plus rapide qu'avec aucune autre thérapeutique ».

Un des effets les plus patents est l'augmentation du poids du malade supérieur au poids de l'huile ingérée. La toux, l'expectoration, la dyspnée et les sueurs tendent à diminuer, d'où retour relatif du sommeil. L'appétit augmente, le faciès devient meilleur, les forces reviennent : c'est une résurrection.

« La plupart des pédiatres admettent que l'huile de foie de morue reste le médicament fondamental de la tuberculose de l'enfant. » (Zuber.)

L'huile de foie de morue a actuellement une place importante dans la thérapeutique de la tuberculose. Employée depuis soixante ans, elle a connu des fortunes diverses, mais n'a jamais été oubliée. C'est un des rares médicaments opposé avec quelque efficacité à la redoutable maladie.

L'HUILE DE FOIE DE MORUE DANS LA TUBERCULOSE
ACQUISITIONS NOUVELLES
LES MORRHUATES. — LEUR MODE D'ACTION

Pendant le cours de ces dernières années, les beaux travaux de Sir Leonard Rogers sur le traitement de la lèpre par les dérivés des huiles de Chaulmoogra et d'Hydnocarpus, ont donné une orientation toute nouvelle au problème du traitement de la tuberculose par l'huile de foie de morue. L'huile de Chaulmoogra est employée depuis fort longtemps contre la lèpre dans l'Inde, mais les nausées et autres troubles qui accompagnent l'administration des doses élevées, seules efficaces, en restreignent l'emploi. En 1913, Heiser essaya l'huile en injections intra-musculaires et obtint quelques bons résultats. On est parvenu à isoler de ces huiles des constituants qui sont plus actifs et mieux tolérés; Moses a préparé sous le nom d'acide gynocardique, un mélange d'acides à point de fusion bas extraits de l'huile Chaulmoogra. On a également extrait de l'huile d'hydnocarpus un mélange nommé acide hydnocarpique.

Avec ces acides, il est facile d'obtenir des sels de soude assez bien tolérés par l'organisme.

On a reconnu que les corps à point de fusion bas, comme l'acide gynocardique, sont moins actifs que ceux à point de fusion élevé.

L'acide chaulmoogrique a un point de fusion élevé mais ses sels de soude, peu solubles, ne sont pas très propices aux injec-

tions. L'hydnocarpate de soude s'est montré le constituant le plus actif.

Les injections sous-cutanées d'hydnocarpate ont une action lente, et provoquent d'horribles douleurs. Les injections intra-veineuses sont actives, indolores, mais souvent compliquées de phlébites oblitérantes.

Les résultats sont intéressants : après l'injection intra-veineuse, on constate une poussée fébrile intense et prolongée, les lésions lépreuses se modifient favorablement, se résorbant après tuméfaction passagère; les lépreux se voient améliorés sinon tous guéris. La réaction fébrile élevée se voit dans les cas qui seront heureusement influencés.

Rogers a expérimenté également avec les éthers éthyliques de l'huile de chaulmoogra, l'injection intra-musculaire en est douloureuse, ces corps se sont montrés efficaces. Sasportas, à Tahiti, a obtenu par ce procédé de beaux résultats.

Ces divers traitements paraissent avoir une action particulière sur le bacille de Hansen. Dans les lésions lépreuses on constate que les bacilles sont rapidement détruits, on observe un grand nombre de granulations rouges provenant de bacilles désintégrés, quelques batonnets seuls persistent. Chez tous les malades traités, les bacilles disparaissent du mucus nasal.

Rogers, dans ses recherches sur l'action des acides gras dans la lèpre, est arrivé à une conclusion un peu inattendue; la lyse des bacilles de Hansen est également obtenue par des dérivés d'autres huiles, en particulier par les acides gras salifiés de l'huile de soja et de l'huile de foie de morue (Morrhuate de soude). Très vraisemblablement Rogers a fait des recherches sur l'huile de foie de morue non par hasard, mais pensant que ce remède actif dans la tuberculose pouvait l'être dans la lèpre, maladie voisine. L'huile de foie de morue a d'ailleurs été donnée en ingestion aux lépreux, dans les pays Scandinaves. Les morrhuates de soude, préparés avec les acides gras non saturés de l'huile de foie de morue sont très intéressants au point de vue thérapeutique. Ils ne sont pas toxiques, d'une grande

solubilité, et administrables en injections par toutes les voies, sans inconvénient.

Les morrhuates de soude se sont montrés très actifs dans la lèpre.

Rogers donne la statistique suivante :

54 cas traités pendant trois mois au moins par le gynocardate ou l'hydnocarpate en injections intraveineuses;

21 guérisons complètes, 20 améliorations considérables, 9 améliorations légères, 1 insuccès;

20 cas traités par le morrhuate: 5 guérisons, 12 améliorations, 3 améliorations légères.

Chaulmoogrates et morrhuates s'étant montrés efficaces dans le traitement de la lèpre, il était assez naturel de les essayer dans la tuberculose, maladie ayant avec la lèpre quelques analogies d'évolution et dont la structure de l'agent causal, acido-résistant couvert d'une coque cireuse, rappelle la structure du bacille de Hansen.

Dès 1916, Rogers donna, mais sans succès, du gynocardate de soude en ingestion à des tuberculeux.

Nous avons vu que les injections sous-cutanées de gynocardate sont douloureuses et à action lente, que les injections intraveineuses sont d'un effet brutal. Si dans la lèpre une destruction brutale des lésions est sans grand danger, dans la tuberculose, une fonte massive des tubercules pourrait ensemen- cer l'organisme entier et déterminer des réactions graves. Le bacille tuberculeux agissant par ses toxines, la lyse brutale des bacilles pourrait être néfaste.

Toutes ces considérations semblent montrer que l'emploi des morrhuates paraît mieux indiqué dans la tuberculose.

Les deux médications, chaulmoogrates et morrhuates, ont néanmoins été employées.

Les premiers essais sur les animaux ont été nettement négatifs. Chaulmoogrates et morrhuates se montrant sans action dans la tuberculose du cobaye et du lapin.

Biesenthal et Beasley n'ont eu que des déboires dans l'emploi des chaulmoogrates dans la tuberculose pulmonaire.

François Leuret, sans succès, a expérimenté le gynocardate de soude sur le cobaye tuberculeux. Il a traité sans amélioration deux malades atteints de tuberculose grave.

Les morrhuates ont donné à l'emploi des résultats assez satisfaisants.

Muir, aux Indes, traitant par les morrhuates diverses formes de tuberculose pulmonaire, a eu des réactions générales violentes, suivies d'améliorations manifestes avec reprise du poids et des forces, diminution de l'expectoration, disparition des bacilles, mais on ne peut parler de guérison complète.

Knowles note que les bacilles prennent un aspect granuleux, deviennent mal colorables et disparaissent des crachats.

Boelke, donnant pendant des semaines et des mois de petites doses sous-cutanées (0,1 cc. à 1 cc. d'une solution de morrhuate de soude à 3 p. 100, fraîchement préparée), a eu dans de nombreux cas des améliorations notables qui se sont maintenues, même chez des malades non améliorés par la cure sanatoriale.

John Hume, donnant des doses analogues (0,5 cc. à 1 cc.), a obtenu d'assez bons résultats :

Sur 11 malades atteints de tuberculose pulmonaire ouverte, 8 ont paru guérir, 3, à l'extrême limite de la maladie, sont morts.

Ces divers traitements ont été pour la plupart appliqués dans l'Inde, à l'instigation de Rogers. Ces études se poursuivent surtout dans les pays de langue anglaise. Le nombre d'observations sur ce sujet est actuellement assez considérable.

Rogers tire les conclusions suivantes :

1° Dans les formes aiguës à évolutions rapide que la cure de repos n'améliore pas, et dans les formes hémoptoïques, les résultats sont nuls ou mauvais;

2° Dans un certain nombre de cas graves, il y a une amélioration remarquable avec disparition des bacilles de l'expectoration;

3° Dans les formes de début, les résultats sont bons.

En ce qui concerne les tuberculoses chirurgicales, les résultats se sont montrés beaucoup plus variables. Muir a vu des adénopathies tuberculeuses disparaître complètement, après poussée fébrile.

Mawson et Fry ont vu la suppuration d'abcès tuberculeux augmenter dans les semaines qui suivent les premières injections, sans réaction générale.

Pour lui, les lésions qui paraissent bien guérir sont les lésions tuberculeuses superficielles, les tuberculoses des petites articulations qui ont d'ailleurs une tendance naturelle à la guérison.

De nouveaux abcès sont apparus chez des malades en traitement.

Rundle a traité par les morrhuates 24 cas de tuberculose chirurgicales graves (maux de Pott, arthrites, ostéites, adénites). Malades fébriles même au repos, avec lésions fistulisées. La suppuration des fistules a paru augmenter pendant les deux premiers jours de traitement. Dans la moitié des cas les lésions tuberculeuses ont été améliorées, des foyers nouveaux se sont développés chez 8 malades, pour les autres : amélioration légère ou nulle.

Mode d'action des Morrhuates.

Comment agissent les morrhuates ?

E. Walker et Marion Sweeney, étudiant *in vitro* l'action des chaulmoogrates de soude sur des bacilles acido-résistants, ont constaté qu'ils avaient une action destructrice très nette sur les bacilles cultivés en milieu liquide.

Les acides gras totaux, en particulier, ceux qui ont un point de fusion très élevé, sont extrêmement actifs, 100 fois plus que le phénol pur.

En revanche, les morrhuates ne détruisent pas *in vitro* les bacilles acido-résistants.

Otto Schöbl a étudié l'action directe des huiles de chaulmoogra et d'hydnocarpus, de leurs acides et de leurs sels sur les bacilles acido-résistants.

Il a constaté que l'huile de Chaulmoogra à faible dose inhibe une culture de bacilles de Koch ; les sels de soude et les acides gras totaux de l'huile de Chaulmoogra sont encore plus actifs, les hydnocarpates ont une action encore plus forte, les éthers éthyliques de ces acides n'ont qu'un faible pouvoir.

Une action directe des chaulmoogrates sur le bacille de Koch ne suffit pas, d'après Rogers, à expliquer les phénomènes observés. Les morrhuates qui n'ont qu'une action bactériolytique nulle *in vitro* sur des bacilles acido-résistants, ont une action incontestable contre la lèpre et la tuberculose.

Pour lui : gynocardates, chaulmoogrates et morrhuates exercent une réaction chimique sur les acides gras de l'enveloppe protectrice des bacilles acido-résistants. Cette enveloppe détruite, les bacilles peuvent être digérés par l'organisme. De plus, cette destruction des bacilles mettrait en liberté des antigènes immunisants.

Rogers propose enfin une interprétation fondée sur un renforcement de l'action de la lipase sous l'influence des chaulmoogrates et des morrhuates. En fait, on a souvent constaté une diminution de la lipase sanguine chez les tuberculeux, il en est de même chez les lépreux.

Si l'on considère la diminution du taux de la lipase sanguine dans les lèpres et les tuberculoses graves, son accroissement sous l'influence du traitement en même temps que d'énormes quantités de bacilles sont détruits, on peut penser que ces modifications agissent en augmentant le taux de la lipase et son activité. Il s'agirait là d'un processus tissulaire, car l'action de la lipase *in vitro* sur le bacille de Koch est nulle.

Quoi qu'il en soit de toutes ces hypothèses, on ne peut être que frappé de l'action des morrhuates dans le traitement de la tuberculose. L'augmentation passagère et courte des signes d'auscultation dans la tuberculose pulmonaire, l'augmentation des suppurations dans les tuberculoses chirurgicales ouvertes;

les poussées fluxionnaires brutales et les réactions générales violentes dans les deux cas rappellent un peu les effets provoqués par les injections de tuberculine.

Ils évoquent l'idée d'une action spécifique.

Il est d'autre part incontestable que l'huile de foie de morue a de beaux effets dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Les morrhuates, l'acide morrhuique seraient-ils les produits actifs de l'huile de foie de morue ?

Ces questions ne peuvent encore être résolues.

Le traitement de la tuberculose par les morrhuates est loin d'être au point.

Les morrhuates sont d'ailleurs des corps complexes mal définis et non le sel sodique d'un acide gras chimiquement déterminé, ils doivent varier selon le procédé de fabrication et les échantillons d'huile employés et leur efficacité thérapeutique doit varier aussi.

L'huile de foie de morue entre à peine dans une voie nouvelle pleine de promesses. La chimie en isolera sans doute de nouveaux produits plus efficaces dans le traitement de la tuberculose, nous n'osons dire spécifiques.

IV

RECHERCHES RELATIVES A L'ACTION DE L'HUILE DE FOIE DE MORUE SUR LE BACILLE TUBERCULEUX

Williams et Forsyth, en 1909, étudiant l'action de divers corps gras sur le bacille de Koch, ont montré que des bacilles tuberculeux mélangés à l'huile de foie de morue à 37 degrés perdent progressivement leur acido-résistance.

Campbell et Kieffer, en 1922, ajoutant une huile de foie de morue fraîche à des milieux glycélinés sur lesquels du bacille tuberculeux croissait vigoureusement, ont vu les cultures rapidement arrêtées, les bacilles devenir granuleux et perdre leur virulence pour le cobaye.

Ces deux recherches relatives à l'action directe de l'huile de foie de morue sur le bacille tuberculeux sont les seules que nous trouvions dans toute la littérature médicale.

C'est une constatation qui ne va pas sans étonnement.

Il nous a paru très intéressant de rechercher, en des expériences simples, quelle était l'action de l'huile de foie de morue sur le bacille tuberculeux. Avec des modalités expérimentales diverses, les recherches que nous avons entreprises se résument à ceci : que deviennent des bacilles tuberculeux mis en contact intime à 37 degrés avec de l'huile de foie de morue pendant des temps variant de quelques minutes à quelques mois ? Quelles modifications subissent les propriétés de ces bacilles ?

Dans une première expérience, nous avons étudié l'action

de l'huile foie de morue sur la morphologie et le pouvoir acido-résistant du bacille de Koch.

Dans une deuxième expérience, nous avons recherché l'action de l'huile de foie de morue sur le développement du bacille tuberculeux.

Enfin, dans une troisième et dernière recherche, nous avons étudié l'action de l'huile de foie de morue sur la virulence du bacille tuberculeux.

Ces diverses manipulations ont été faites avec une huile de foie de morue fraîche, fabriquée à Terre-Neuve par le procédé de l'autolyse des foies aidée par l'addition d'un peu d'eau chaude.

Cette huile donnait la réaction caractéristique par l'acide sulfurique. Administrée par la bouche à d'assez nombreux tuberculeux, elle parut très efficace.

Nous avons fait parallèlement une série de recherches avec un échantillon d'huile d'olive vierge que nous possédions.

Chaque expérience, en quelque sorte, a été faite en deux exemplaires¹.

A. — Action de l'huile de foie de morue sur l'acido-résistance du bacille tuberculeux.

Les bacilles qui nous ont servi pour cette expérience et la suivante sont des bacilles humains, de même souche, provenant de cultures sur pomme de terre glycéinée, âgées de un mois.

Mode opératoire. — Deux pots-bans de 65 cc., stériles, reçoivent l'un 25 cc. d'huile d'olive, l'autre 25 cc. d'huile de foie de morue.

Dans chaque pot-ban, nous émulsionnons les bacilles recueil-

(1) L'huile de foie de morue et l'huile d'olive employées étaient absolument stériles.

Ensemencées sur divers milieux, elles ne donnèrent aucun développement microbien.

lis sur deux pommes de terre par prélèvements successifs à l'anse de platine.

La consistance de l'huile rend l'opération longue et difficile. Néanmoins, en dissociant chaque prélèvement contre la paroi du récipient, au niveau du bord libre du liquide, et en agitant longuement avec une baguette de verre, nous arrivons à obtenir une suspension microbienne à grains très petits, sinon une émulsion bien homogène.

Nous mettons à l'étuve à 37 degrés.

Les grains microbiens retombant doucement sous l'action de la pesanteur, il nous faut agiter tous les jours pour maintenir l'homogénéité de la suspension.

Nous pratiquons des examens microscopiques quotidiens en procédant de la façon suivante :

Étalement d'une goutte de l'émulsion sur lame de verre, séchage à l'étuve à 37 degrés pendant trente minutes, fixation par la chaleur. Coloration par la méthode de Ziehl-Neelsen (nous employons pour la décoloration indifféremment l'acide sulfurique au quart, ou l'acide azotique au tiers), recoloration par le bleu de méthylène.

Au bout de cinq jours, dans l'émulsion avec l'huile d'olive, nous constatons que quelques très rares bacilles sont colorés en bleu.

Au bout d'une semaine, nous faisons la même constatation dans l'émulsion avec l'huile de foie de morue. Nous poursuivons nos examens quotidiens pendant un mois, le nombre des bacilles décolorés par la méthode de Ziehl-Neelsen et colorés en bleu augmente légèrement.

Au bout d'un mois, les préparations ont l'aspect suivant, identique pour les deux émulsions :

Bacilles isolés faiblement colorés en rouge, bacilles isolés fortement colorés en rouge, bacilles isolés colorés en bleu, amas de bacilles rouges, amas de bacilles bleus, amas comprenant des bacilles bleus et des bacilles rouges. Chercher à établir une proportion numérique des bacilles prenant Ziehl-Neelsen, est, croyons-nous, une vanité.

Les bacilles ont une forme normale, ils sont identiques à ceux d'une culture de même souche. Il n'y a pas de bacilles granuleux.

Au bout de deux mois, le nombre des bacilles colorés en bleu nous paraît avoir augmenté dans les deux émulsions. Au bout de trois mois nous avons l'impression que dans les deux émulsions le nombre de bacilles colorés en bleu est légèrement inférieur au nombre des bacilles colorés en rouge. Il n'y a pas de bacilles granuleux.

Au bout de cinq mois, l'aspect des préparations ne nous paraît pas avoir beaucoup changé.

En résumé :

L'huile de foie de morue ne paraît pas avoir une action marquée sur l'acido-résistance du bacille de Koch.

Des bacilles émulsionnés dans l'huile de foie de morue à 37 degrés pendant cinq mois ne perdent pas tous leur acido-résistance, ne sont pas altérés dans leur morphologie, ne deviennent pas granuleux.

Nous obtenons avec l'huile d'olive des résultats identiques.

B. — Action de l'huile de foie de morue sur le développement du bacille tuberculeux en culture.

Nous avons fait trois expériences :

Le 23 juin 1925. — Avec une culture de bacilles de Koch du 26 mai (3^e passage) nous ensemençons 10 tubes de pomme de terre glycérinée.

L'ensemencement terminé nous opérons de la façon suivante : tenant un tube presque horizontalement de la main gauche, nous déposons avec une pipette stérile V ou VI gouttes d'huile sur la face de la pomme de terre qui vient d'être ensemencée, ensuite avec l'anse de platine nous répartissons très régulièrement en une mince couche l'huile déposée.

Nous portons à l'étuve à 37 degrés.

4 tubes servent de témoin et ne reçoivent pas d'huile sur la face ensemencée.

4 tubes reçoivent de l'huile de foie de morue.

2 tubes reçoivent de l'huile d'olive.

Les 4 tubes témoins poussent très bien : cultures apparentes à la fin de la première semaine, abondantes au bout de quinze jours.

Les tubes ayant reçu de l'huile d'olive donnent des cultures un peu moins abondantes, à îlots séparés qui apparaissent au bout de dix jours, à accroissement plus lent que celui des cultures témoins.

L'examen microscopique montre des bacilles acido-résistants, de forme normale.

Les tubes ayant reçu de l'huile de foie de morue montrent au bout de trois semaines un enduit blanchâtre très mince, comme savonneux recouvrant la faceensemencée.

A l'examen microscopique : bacilles granuleux colorés en rouge.

Nous retirons de l'étuve au bout de quarante-cinq jours. A ce moment :

Les tubes témoins montrent des cultures très abondantes;

Les tubes ayant reçu de l'huile d'olive des cultures légèrement moins abondantes;

Les tubes ayant reçu de l'huile de foie de morue le même léger enduit blanchâtre qui n'a pas augmenté de volume.

Nous renouvelons cette expérience deux fois, le 8 juillet et le 7 août.

Dans ces trois manipulations nous obtenons des résultats identiques.

Dans l'expérience du 8 juillet nous avons porté la quantité d'huile étalée sur l'ensemencement à X gouttes.

Les tubes ayant reçu de l'huile de foie de morue n'ont donné aucune culture apparente même après quarante jours d'étuve.

A l'examen microscopique : quelques très rares bacilles granuleux acido-résistants.

Les tubes recevant de l'huile d'olive ont donné des cultures normales.

En résumé :

L'huile de foie de morue a une action très nette sur le développement du bacille tuberculeux.

En ajoutant à des milieux de culture (pomme de terre glycinée) de l'huile de foie de morue, on obtient des cultures grêles, anormales se développant très peu, les bacilles sont granuleux. Si la quantité d'huile est suffisante (X gouttes) la culture ne se développe pas.

Les cultures obtenues sur des milieux où de l'huile d'olive a été ajoutée ont les caractéristiques, les dimensions d'une culture témoin du même âge; les bacilles n'en sont pas altérés.

C. — Action de l'huile de foie de morue sur la virulence du bacille tuberculeux.

Nous avons fait cette recherche en préparant une émulsion de bacilles tuberculeux virulents dans l'huile de foie de morue; et en injectant à des intervalles de temps variés 1 cc. de cette émulsion au cobaye.

Le cobaye injecté une semaine après la préparation de l'émulsion a donc reçu des bacilles en contact avec l'huile depuis sept jours, et ainsi de suite.

Ce mode d'expérimentation peut sembler *a priori* un peu grossier et par trop simpliste. Il eût été plus élégant et d'allure plus scientifique d'inoculer les bacilles séparés de l'huile. nous croyons que les manipulations assez longues (éther, centrifugation, etc.), nécessaires pour retirer les bacilles de l'émulsion, sont fort susceptibles de les altérer, de diminuer leur virulence et de fausser complètement les résultats de la recherche.

Mode opératoire. — Nous avons préparé les émulsions avec des bacilles provenant d'une culture sur pomme de terre glycinée âgée d'un mois.

Dans un tube à essai stérile contenant 8 cc. d'huile de foie de morue nous émulsionnons une dizaine de prélèvements à l'anse de platine, dissociation minutieuse de chaque anse au niveau du bord libre du liquide, agitation avec une spatule

métallique stérile. L'huile chauffée à 40 degrés au bain-marie permet d'obtenir une suspension bien homogène que nous recueillons immédiatement dans huit pipettes Pasteur à étranglement (1 cc. d'émulsion environ par pipette).

Les pipettes à extrémité et étranglement effilés sont rapidement scellées au Bunsen, sans que leur contenu subisse une appréciable élévation de température.

Nous mettons à l'étuve à 37 degrés.

Nous faisons la même opération avec de l'huile d'olive et dix prélèvements de bacilles de la même culture.

Nos pipettes scellées peuvent être agitées fortement sans risque de souillures, et ce brassage énergique conserve quelque homogénéité à la suspension microbienne. De plus, en mettant une pipette verticale quelques heures avant l'inoculation de son contenu, nous sommes sûr de recueillir dans la seringue la totalité des corps microbiens tombés dans l'effilure inférieure.

Toutes nos inoculations ont été faites à des cobayes mâles de trois mois et du même poids à très peu près (500 grammes environ).

Le 17 août 1923 après avoir préparé nos émulsions nous inoculons trois cobayes :

Le cobaye n° 1 reçoit sous la peau du ventre 1 cc. d'une émulsion dans l'eau physiologique de bacilles provenant de la culture qui nous a servi.

Le cobaye n° 2 reçoit sous la peau du ventre 1 cc. d'émulsion de bacilles dans l'huile de foie de morue (émulsion extemporanée).

Le cobaye n° 3, 1 cc. d'émulsion bacillaire dans l'huile d'olive (émulsion extemporanée).

Le 24 août, le cobaye n° 4 reçoit 1 cc. d'émulsion dans l'huile de foie de morue, âgée d'une semaine.

Le 24 août, le cobaye n° 5 reçoit 1 cc. d'émulsion dans l'huile d'olive, âgée d'une semaine.

Le 31 août, le cobaye n° 6 reçoit 1 cc. d'émulsion dans l'huile de foie de morue, âgée de deux semaines.

Le 31 août, le cobaye n° 7 reçoit 1 cc. d'émulsion dans l'huile d'olive, âgée de deux semaines.

Le 7 septembre, le cobaye n° 8 reçoit 1 cc. d'émulsion dans l'huile de foie de morue, âgée de trois semaines.

Le 7 septembre, le cobaye n° 9 reçoit 1 cc. d'émulsion dans l'huile d'olive, âgée de trois semaines.

Le 14 septembre, le cobaye n° 10 reçoit 1 cc. d'émulsion dans l'huile de foie de morue, âgée de quatre semaines.

Le 14 septembre, le cobaye n° 11 reçoit 1 cc. d'émulsion dans l'huile d'olive, âgée de quatre semaines.

Le cobaye n° 1 témoin meurt au bout de 54 jours :

A l'autopsie, nous trouvons une tuberculose généralisée : ganglions inguinaux et axillaires; granulations tuberculeuses du foie, du péritoine, de la rate; lésions caséeuses des poumons.

Le cobaye n° 3 (émulsion bacillaire extemporanée dans l'huile d'olive) meurt au bout de 47 jours.

A l'autopsie : Ganglions, granulations tuberculeuses du péritoine, du foie, de la rate, des poumons.

Le cobaye n° 2 (émulsion bacillaire extemporanée dans l'huile de foie de morue) meurt au bout de 103 jours.

A l'autopsie : ulcération au point d'inoculation, granulations du foie, des poumons, de la rate, fonte caséuse des testicules.

N'ayant pas eu d'autres décès, nous sacrifions tous les cobayes restant le 12 décembre.

Cobaye n° 4 (émulsion bacillaire dans l'huile de foie de morue âgée d'une semaine).

A l'autopsie : aucun amaigrissement, aucun ganglion, aucune lésion tuberculeuse.

Cobaye n° 5 (émulsion bacillaire dans l'huile d'olive, âgée d'une semaine).

A l'autopsie : amaigrissement considérable, ganglions inguinaux à droite, granulations tuberculeuses du foie, de la rate, des poumons.

Cobaye n° 6 (émulsion bacillaire dans l'huile de foie de morue, âgée de quinze jours).

A l'autopsie : pas d'amaigrissement, aucun ganglion, *aucune lésion tuberculeuse*.

Cobaye n° 7 (*émulsion bacillaire dans l'huile d'olive, âgée de quinze jours*).

A l'autopsie : *amaigrissement considérable, granulations tuberculeuses du foie et des poumons, la rate est absolument « cloutée » par les granulations*.

Cobaye n° 8 (*émulsion bacillaire dans l'huile de foie de morue, âgée de trois semaines*).

A l'autopsie : aucune lésion tuberculeuse.

Cobaye n° 9 (*émulsion bacillaire dans l'huile d'olive, âgée de trois semaines*).

A l'autopsie : aucune lésion tuberculeuse.

Cobaye n° 10 (*émulsion bacillaire dans l'huile de foie de morue, âgée d'un mois*).

A l'autopsie : aucune lésion tuberculeuse.

Cobaye n° 11 (*émulsion bacillaire dans l'huile d'olive, âgée d'un mois*).

A l'autopsie : aucune lésion tuberculeuse.

En résumé : l'huile de foie de morue a une action incontestable sur la virulence du bacille de Koch.

Des bacilles mis au contact de l'huile de foie de morue perdent leur virulence.

1° Le cobaye *inoculé avec une émulsion bacillaire extemporanée* dans l'huile de foie de morue meurt de *tuberculose* au bout de 103 jours.

Il survit 49 jours au cobaye témoin inoculé au même instant, et 56 jours au cobaye inoculé avec une émulsion bacillaire extemporanée dans l'huile d'olive.

Les cobayes inoculés avec des émulsions bacillaires dans l'huile de foie de morue, émulsions d'une semaine, deux semaines, trois semaines, quatre semaines, n'ont présenté aucune lésion tuberculeuse à l'autopsie, après sacrifice.

Les cobayes inoculés avec des émulsions bacillaires dans l'huile d'olive se sont différemment comportés.

Le cobaye n° 5 inoculé avec une émulsion âgée d'une semaine présentait à l'autopsie des lésions tuberculeuses.

Le cobaye n° 7 inoculé avec une émulsion bacillaire âgée de deux semaines présentait à l'autopsie des lésions tuberculeuses graves.

Le cobaye n° 9 inoculé avec une émulsion bacillaire âgée de trois semaines ne présentait aucune lésion tuberculeuse à l'autopsie.

Le cobaye n° 11 inoculé avec une émulsion bacillaire âgée de quatre semaines ne présentait aucune lésion tuberculeuse à l'autopsie.

Notons que les cobayes n° 5 et n° 7 inoculés respectivement depuis 110 et 103 jours et présentant des lésions tuberculeuses à l'autopsie (après sacrifice) ont largement dépassé la survie du témoin, 54 jours; que les cobayes 9 et 11 ne présentaient aucune lésion tuberculeuse.

L'huile d'olive semble donc aussi diminuer la virulence du bacille de Koch.

Ces expériences imparfaites et en partie inachevées nous montrent que l'huile de foie de morue a une action directe sur le bacille de Koch.

Nous n'avons pas vu la disparition de l'acido-résistance comme Williams et Forsyth le publièrent en 1909, mais l'action sur le développement et la virulence du bacille tuberculeux nous paraît indéniable.

Nous ne prétendons pas tirer de conclusion et expliquer les effets de l'huile dans la tuberculose; nous constatons un fait expérimental simple.

CONCLUSIONS

I. — L'huile de foie de morue a été introduite dans la thérapeutique par l'observation sagace des médecins du siècle dernier qui empruntèrent ce médicament à l'empirisme des peuples du Nord.

II. — D'abord employée contre les maladies articulaires et osseuses, le rachitisme; des erreurs de diagnostic la firent donner à des tuberculeux glandulaires, devant les améliorations constatées, son administration dans cette manifestation tuberculeuse devint systématique et fut étendue à la tuberculose pulmonaire.

III. — Après avoir été considérée par certains auteurs (Jaccoud-Grancher, comme un médicament presque spécifique de la phtisie, elle est aujourd'hui considérée tantôt comme un aliment gras, riche en produits merveilleusement assimilables, tantôt comme un médicament devant ses propriétés aux alcaloïdes, aux lécithines et autres composés phosphorés qu'elle contient.

IV. — L'huile de foie de morue s'est révélée une des meilleures médications de la tuberculose pulmonaire. On peut admettre qu'elle améliore toutes les périodes de la phtisie, et qu'elle n'a de contre-indications que le dégoût insurmontable que sa saveur donne parfois.

Les doses vraiment efficaces sont les doses élevées comme le préconisa Jaccoud. La tolérance de l'estomac des malades à son égard est la meilleure règle posologique.

V. — Des recherches récentes sur le traitement de la lèpre, affection analogue à la tuberculose, ont renouvelé le problème

de l'action thérapeutique de l'huile de foie de morue. Les morrhuates de soude ont montré quelque efficacité dans le traitement de la tuberculose. Cette question est loin d'être au point. Le résultat de l'administration des morrhuates rappelle les effets obtenus avec l'huile chez certains malades supportant les hautes doses. L'action des morrhuates n'est pas sans analogie avec l'action de la tuberculine. De grands progrès sont à attendre de la chimie qui isolera peut-être de nouveaux corps plus actifs.

VI. — L'huile de foie de morue a une action sur le bacille tuberculeux :

a) Des bacilles mis au contact de l'huile pendant plusieurs mois à 37 degrés, ne perdent pas tous leur acido-résistance; leur morphologie n'est pas altérée, ils ne deviennent pas granuleux;

b) Elle entrave assez fortement et supprime même le développement du bacille tuberculeux;

c) Elle semble diminuer ou même abolir la virulence du bacille tuberculeux. Une émulsion de bacilles tuberculeux virulents dans l'huile de foie de morue tue le cobaye en 103 jours. Une émulsion de bacilles dans l'huile d'olive le tue en 47 jours. Le cobaye témoin meurt en 34 jours. Si l'émulsion dans l'huile de foie de morue est âgée d'une semaine le cobaye ne devient pas tuberculeux.

Des émulsions de bacilles tuberculeux dans l'huile d'olive, émulsions âgées de 7 jours et de 15 jours, tuberculisent le cobaye.

VU : *Le Doyen,*
C. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,
D^r LE DANTEC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 16 décembre 1925.
Pr le Recteur de l'Académie :
Le Doyen délégué,
C. SIGALAS.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDRÉ. — L'huile de foie de morue. *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, 1923, p. 267-280, p. 352-354.
- BEASLEY. — *New-York Medical Journal*, 1921, p. 396.
- BIESENTHAL. — *American Rev. of Tub.*, décembre 1920.
- BOELKE. — The treatment of tuberculous diseases. The efficacy of sodium morrhuates injections. *British medical journal*, 29 décembre 1923.
- CALMETTE. — L'Infection tuberculeuse, 1925.
- CALMETTE et BOQUET. — Technique microbiologique et sérologique, 1925.
- CAMPBELL et KIEFFER (J.). — *American Review of Tub.*, décembre 1922, n° 10.
- CASTAIGNE et PAILLARD. — La tuberculose, 1920.
- DARBÉY. — *London Medical Journal*, t. III, p. 392, 1790.
- DELIQUX DE SAVIGNAC. — Article huile de foie de morue, in *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales*, t. X.
- ETCHEGOIN et JACQUELIN. — L'huile de foie de morue dans le traitement de la tuberculose. *La médecine*, mai 1923, p. 631-645.
- FONSSAGRIVES. — *Traité de matière médicale*, 1885.
- DREYER. — *Presse médicale*, 1^{er} décembre 1923.
- GUNGULI. — *Indian medical gazette*, 1920, p. 131.
- GUY (Ruth). — The history of cod. liver oil on a remedy. *Amer. journ. of. child diseases*, Chicago, 1923, p. 112-116.
- HUME (John). — The treatment of tuberculosis with sodium morrhuate. *The Lancet*, n° 5265, 26 juillet 1924, p. 162.

- JACCOUD. — Curabilité et traitement de la phtisie pulmonaire, 1881.
— *Traité de pathologie interne*, t. II, 1883.
- JEAN (Ferdinand). — Chimie analytique des matières grasses, 1892.
- KUSS. — Traitement de la tuberculose pulmonaire. *In thérapeutique des maladies des voies respiratoires*, Bibliothèque Gilbert et Carnot, 1911.
- KIRSCHNER (E. Harry). — Cod. liver. oil in the treatment of tuberculosis. *American Rev. of Tub.*, juillet 1922.
- LETULLE et HALBRON. — Médications chimiques et physiques de la tuberculose. *In Pathologie de l'appareil respiratoire* de Roger Widal, Paris, 1923.
- LEURET (François). — Le traitement de la tuberculose par le gynocardate de soude.
Journal de médecine de Bordeaux, n° 24, 25 décembre 1922, p. 784.
- LEWKOWITSH (J.). — Huiles, graisses, cires. (Traduction Bontoux), 1918.
- MARFAN, ANDÉRODIAS, CRUCHET. — *Pratique des maladies des enfants*, 1918.
- PERCIVAL. — *Essays medical, philosophical, and experimental*, t. II Warrington, 1790.
- PEREIRA. — Curabilité de la phtisie pulmonaire, Paris, 1842.
- PIDOUX. — Etudes générales et pratiques sur la phtisie, 1879.
- POULSSON. — Recherches sur les propriétés principales de l'huile de foie de morue et son emploi dans les maladies. *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, 1924, p. 237-242.
- ROBIN (A.). — *Traité de thérapeutique appliquée*, 1896.
— *Thérapeutique usuelle au praticien*, 1912.
- ROGER (G.-H.), VIDAL, TEISSIER. — *Traité de pathologie médicale*, fascicule 12, 1924.
- ROGERS (Sir Léonard). — Preliminary note in the use of gynocardates orally and subcutaneously in leprosy.
Lancet, Londres, 1916, p. 288-290.
— Gynocardates in leprosy, *Indian Medical Gazette*, Calcutta, 1916, p. 195.

- Préliminary note on the intraveinuous injection of gynocardate of soda in leprosy, with further experiences of its subcutaneous use. *British medical Journal*, 1916, p. 550-552.
- Leprosy cases treated by sodium gynocardates and chaulmoogrates intraveinously. *Lancet*, London, 1917, p. 692.
- Two years experience of sodium gynocardate and chaulmoograte subcutaneously and intraveinously in the treatment of leprosy. *Indian journal of medical researchs*, Calcutta, 1917, p. 277-300.
- Sodium gynocardate and sodium morrhuate in tubercular disease. *Indian medical gaz.*, Calcutta, 1918, n° 54.
- A note of sodium morrhuate in tuberculosis. *Brit. med. journ.*, Londres, 1919, n° 147.
- Sodium morrhuate in the treatment of tuberculosis. *Indian journal of medical research*, Calcutta, 1919.
- Chaulmoogra oil in leprosy and tuberculosis, the succesful treatment of leprosy by injections of soluble preparations of the fatty acids of chaulmoogra and other oils, and its bearing in the tuberculosis problèm. *Lancet*, Londres, 1921, p. 1178.
- The successful treatment of leprosy by injections of soluble preparation of the fatty acids of chaulmoogra and other oils, and its bearings on the tuberculosis problèm. *Practitioner*, Londres, 1921, p. 77-101.
- The treatment of leprosy and tuberculosis by sodium gynocardate and sodium morrhuate. *Medical Press*, Londres, 1921.
- The application to tuberculosis on the successful treatment of leprosy, by soluble preparation of chaulmoogra cod-liver and other oils. *British journal of Tub.*, London, 1922, p. 110-125.
- Croonian Lectures on researchs on leprosy and their bearing on the treatment of tuberculosis. *Thé Lancet*, juin 1924.

- Traitement de la lèpre par les injections de préparations solubles d'huile de chaulmoogra, d'huile de foie de morue et de différentes huiles. III^e Conférence internationale de la lèpre, Strasbourg, 1923.
- ROUILLARD (J.). — Chaulmoogrates et morrhuates de soude. Leur emploi dans le traitement de la lèpre et de la tuberculose. *Presse médicale*, 22 novembre 1924.
- SASPORTAS. — *Biologie médicale*, septembre-octobre 1923, n^o 7, p. 293.
- SERGENT, RIBADEAU-DUMAS, BABONNEIX. — *Traité de pathologie médicale : La Tuberculose*, 1923.
- SHAW-MACKENSIE. — *Medical-Press*, 18 août 1920.
- SCHÖBL (Otto). — Chemotherapeutic experiments with chaulmoogra and allied preparations. An inquiry into the mechanism and nature of the growth inhibiting effect of chaulmoogra and others vegetables oils. *The Philippine Journal of Science*, t. XXV, n^o 2, août 1924.
- TARDIEU et GRIGAUT. — Les morrhuates d'éthyle dans le traitement de la tuberculose. *Bulletin de la Société de thérapeutique*, 10 décembre 1924.
- TROUSSEAU et PIDOUX. — *Traité de thérapeutique et de matière médicale*, 1847.
- WALSHE. — *Traité clinique des maladies de la poitrine* (traduit de la 3^e édition par J.-B. Fonssagrives), Paris, 1870.
- WALKER (E.-L.) et MARION SWEENEY. — *Journal of infect. Diseases*, 1920, n^o 3, p. 238.
- WILLIAMS. — On the nature and treatment of pulmonary consumption as exempted in private Proctué. *The Lancet*, 1868.
- WILLIAMS et FORSYTH. — The influence of unsaturated fatty acids in tuberculosis. *British medical journal*, octobre 1909.

13340 — Bordeaux, Imprimerie CADORET, 17, rue Poquelin-Molière.
